Beiträge zur Kenntnis der Bestandteile und Wirkungen des Rhizoms von Podophyllum.

(Mit drei Tafeln.)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

Ludwig Disqué

aus **Potsdam.**

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Rostock.

Rats- und Universitäts-Buchdruckerei von Adlers Erben, G. m b. H.

1914.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Rostock.

Referent: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Kobert.

Meiner lieben Frau Johanna.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553625_0078

I. Bestandteile und Produkte des Rhizoms.

Das Podophyllin ist keine einheitliche Substanz, wie man nach seinem Namen eigentlich vermuten sollte, kein Alkaloid, noch Glykosid, sondern ein Gemisch mehrerer Bestandteile. Der Name wurde im Jahre 1832 von Hodgson[1]) in die medizinische Nomenklatur eingeführt, von den Elektikern, die das Mittel bei allen möglichen Krankheiten anwendeten, übernommen und ist noch heute allgemein üblich, sollte jedoch besser durch „Podophyllum-Harz" ersetzt werden.

Es ist das Verdienst Podwyssotzkis[2]), sowohl aus dem Rhizoma Podophylli, wie aus dem Podophyllin folgende Substanzen dargestellt zu haben:

1. Podophyllotoxin, amorph, wirksam.
2. Pikropodophyllin, krystallinisch, wenig wirksam.

---

[1]) Hodgson, Journ. of the Philadelphia College of Pharmacy. Bd. 8. 1832. S. 273.

[2]) Podwyssotzki, V., Ueber die wirksamen Bestandteile des Podophyllins. Pharmazeutische Zeitschrift für Russland. Jg. 20. 1881. S. 49. Pharmakologische Studien über Podophyllum peltatum. Arch. f. exp. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 13. 1880. S. 29.

3. Pikropodophyllinsäure, amorph, unwirksam.
4. Podophyllinsäure, amorph.
5. Podophylloquercetin, krystallinisch.
6. Ein fettes, grünes Oel.
7. Einen, in dem grünen Oel sich absetzenden, farblosen, kristallinischen Körper.

Podophyllinsäure und Pikropodophyllin erhielt Podwyssotzki aus Podophyllotoxin wie aus dem Harz durch Einwirkung von Alkalien.

Nach Dunstan und Henry[1]) enthält das Podophyllumharz:

1. Podophyllotoxin.
2. Podophylloquercetin.
3. Ein Residual-Harz.

   Löst man dieses in Alkohol und lässt es durch Eingiessen in Wasser niederschlagen, so erhält man zwei Harze:

   a) Podophyllharz (Podophyllo-resin), wirksam.
   b) Ein nicht abführend wirkendes Harz.
4. Ein fettiger Körper.

Kürsten[2]) und Dunstan und Henry ergänzten die Resultate Podwyssotzkis und zeigten, dass Pikropodophyllin und Podophyllotoxin isomere Körper sind; ferner gelang es ihnen, Podophyllotoxin krystallinisch darzustellen.

Podophyllin.

Was die fabrikmässige Gewinnung von Podophyllin anbelangt, so wird zu dem Zwecke die gröblich gepulverte Wurzel mehrere Tage lang mit Alkohol mazeriert und nach Destillation desselben der zur Sirupkonsistenz eingedampfte Rückstand in Wasser unter fortwährendem Umrühren ausgegossen. In dieser Mischung entsteht innerhalb 24 Stunden ein Niederschlag, der auf einem Filter wiederholt mit Wasser ausgewaschen und schliesslich getrocknet wird. Die Ausbeute an Harz ist dieselbe, ob man die mit Alkohol dargestellte Tinktur in kaltes oder warmes Wasser giesst und bei

[1]) Dunstan, W. B. und Henry, T. A. A Chemical Investigation of the Constituents of Indian and American Podophyllum. Journal of the Chemical Society. Transactions. Bd. 73. 1898. S. 209.

[2]) Kürsten, R., Ueber die Bestandteile von Rhizoma Podophylli. Arch. d. Pharmazie. Bd. 229. 1891. S. 220.

100° oder 50° trocknet.[1]) Das deutsche Arzneibuch schreibt reines Wasser vor; benutzt man statt dessen salzsäurehaltiges Wasser, so geht die Abscheidung schneller vor sich und man erhält eine grössere Ausbeute. Wird salzsäure- und 5 % alaunhaltiges Wasser angewendet, so soll die Ausbeute sogar das Vierfache erreichen. Auch die Farbe des Produkts und seine Löslichkeit sind je nach dem angewandten Verfahren verschieden. Das mittels Säure erzielte Podophyllumharz besitzt eine braunrote Farbe, das mit Alaunlösung eine gelbe.

Das offizinelle Podophyllumharz wird aus dem Rhizom von Podophyllum peltatum gewonnen; nur die indische Pharmakopöe lässt auch das aus Podophyllum Emodi dargestellte zu. Wie folgende Tabelle zeigt, ergibt jedoch nach den Versuchen verschiedener Autoren das indische Rhizom die doppelte Harzmenge.

Harzgehalt des gepulverten Rhizoms	Podophyllum Emodi	Podophyllum peltatum
Dunstan und Henry[2])	9—12 %	4—5 %
Umney[3])	11,4 %	5,9 %
Dymock und Hooper[4])	10—12 %	3,5—5 %
Thompson[5])	10 %	5 %

Dott[6]) bestreitet die von Dunstan und Henry ausgesprochene Identität des indischen und des amerikanischen Harzes. Behandelt man nämlich beide Podophyllinsorten mit verdünntem Ammoniak, so hinterlässt Podophyllum peltatum nur einen Rückstand von 5—12 %, das andere dagegen einen solchen von 50—60 %, es gelatinisiert. Letzterer besteht beinahe vollkommen aus einem

[1]) Burnett, J. Fr., Ueber Resina Podophylli. Ztschr. d. allg. öster. Apothekervereins. Bd. 41. S. 426. Chem. Zent. 1887. S. 1234.

[2]) Dunstan und Henry, l. c.

[3]) Umney, J. C., Podophyllum Emodi. Pharm. Journ. and Trans. Bd. 23. 1892. S. 207 u. 440. Further Note of Podophyllum Emodi. Pharm. Journ. and Pharmacist. Bd. 87. 1911. S. 156.

[4]) Dymock, W. und Hooper, D., Podophyllum Emodi. Pharm. Journ. and Trans. Bd. 20. 1889. S. 585.

[5]) Thompson, F. A., Americ. Journ of Pharm. Mai 1890. S. 245.

[6]) Dott, D. B., The ammonia test for podophyllin. Pharm. Journ. and Trans. Bd. 23. 1906. S. 431.

Gemisch, das die Eigenschaften des Pikropodophyllins besitzt und nicht in derselben Form in Podophyllum peltatum enthalten ist. Der Harzgehalt beider Pflanzen hängt ausserdem auch von der Jahreszeit, in der das Rhizom gesammelt wurde, und von ihrem Standort ab. Die im April und Mai, vor und während der Blütezeit eingesammelten Rhizome sind am harzreichsten, ebenso die höherer Lagen. Man erhält eine grössere Ausbeute vom kultivierten Podophyllum wie vom wildwachsenden. Die in England kultivierte Pflanze enthält nach Smith[1]) 1 % Harz mehr als die amerikanische.

Das Podophyllin des Handels stellt ein fast zitronengelbes, grüngelbes oder orangebraunes, amorphes Pulver, oder eine lockere, zerreibliche, amorphe Masse von gelblich oder bräunlichgrauer Farbe dar. Je heller das Harz, desto weniger verunreinigt und desto besser ist es; doch hängt die Farbe, wie wir oben gesehen haben, auch von der Darstellungsmethode ab.

Beim Kauen entwickelt das Podophyllumharz einen bitteren Geschmack, der sich beim langsamen Mischen mit dem Speichel verstärkt und einen an Seifenwurzel erinnernden Beigeschmack entwickelt. Im Schlunde verspürt man ein eigentümliches, kratzendes Gefühl. Der Geruch ist eigenartig unangenehm süsslich. Bei 100° nimmt Podophyllin allmählich eine dunklere Farbe an, ohne jedoch zu schmelzen, der Schmelzpunkt liegt bei 104,4°. Nach Brasche[2]) gibt es im Spektrum keine charakteristische Absorptionserscheinungen. Mit Wasser geschüttelt liefert es ein fast farbloses, bitter schmeckendes Filtrat, das Lackmuspapier nicht verändert.

In kaltem, destilliertem Wasser und Terpentinöl ist Podophyllin unlöslich, in siedendem Wasser sehr schwer löslich, nach Power[3]) 0,006 in 100, nach Berringer[4]) ungefähr 22 % in kochendem Wasser. Wenn es aber längere Zeit mit Wasser auf dem Wasserbade digeriert wird, so geht ein Teil in Lösung, die nach dem Erkalten trübe und emulsionartig wird und später einen amorphen Niederschlag gibt. Der in heissem Wasser unlösliche

[1]) Smith, Pharm. Journ. and Trans. Bd. 10. 1868—1869. S. 459.

[2]) Brasche, O., Ueber die Verwendbarkeit der Spektroskopie zur Untersuchung der Farbenreaktionen der Gifte im Interesse der forensischen Chemie. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

[3]) Power, Pharm. Journ. and Trans. Bd. 5. 1874—1875. S. 241.

[4]) Berringer, Pharm. Journ. and Trans. Bd. 24. 1893—1894. S. 624.

Teil fliesst harzartig ab. In kaltem 85—95 % Alkohol und Azeton löst sich Podophyllin vollständig. In Aether löst es sich nach Cadbury[1]) zu 75 %, nach Harvey Allen[2]) zu 80 %, in Chloroform zu 64 % und in Schwefelkohlenstoff nur zum Teil. Die Löslichkeit in Alkohol nimmt nach Tayler[3]) mit dem Alter des Harzes ab. Er fand, dass Proben, die frisch völlig löslich waren, nach zwei Jahren über 2 % Unlösliches enthielten. In 100 Teilen Ammoniak, wie in Alkalien löst sich Podophyllin klar zu einer gelb gefärbten Flüssigkeit. In Ammoniak tritt aber nach einer Zeit Zersetzung und Ausscheidung in Flocken ein[4]). Aus der alkalischen Lösung wird es durch Säuren niedergeschlagen und unterscheidet sich in dieser Hinsicht in auffallender Weise von dem Jalappeharz.

Unter dem Namen Podophyllinum purissimum bringen unsere chemischen Fabriken den in Aether löslichen Teil des Podophyllumharzes in den Handel. Die Firma Merck fügt diesem Namen leider noch das Wort Podophyllotoxin in Parenthese hinzu, obwohl es sich gar nicht um diese reine Substanz handelt und leicht zu Irrtümern Veranlassung geben kann. Podophyllin purissimum soll von reiner, gelber Farbe sein und aus seiner 50 % alkoholischen Lösung nicht durch Hinzufügen von 10 Teilen Aether niedergeschlagen werden. Der wässerige Auszug gibt mit Eisenchlorid eine braune, die alkoholische Lösung eine schwarze Farbe. Bleiessig ruft im wässerigen Auszug eine gelbe Färbung mit sehr schwacher Opaleszenz hervor, allmählich scheiden sich rotgelbe Flocken ab. In Schwefelsäure und konzentrierter Salzsäure löst es sich in der Wärme mit gelber, allmählich ins Blutrote übergehender Farbe. Am besten zeigt sich diese Reaktion, wenn man das Podophyllin in Eisessig löst und dann tropfweise Schwefelsäure hinzufügt; es zeigt sich dann eine schöne rote Färbung.

Podophyllotoxin.

Der für die Wirkung in der Hauptsache in Betracht kommende Bestandteil des Podophyllumharzes ist das Podophyllotoxin, von dem das Handelspräparat mindestens 20 % enthalten

---

[1]) Cadbury, W., Americ. Journ. of Pharmacy. Juli 1858. S. 301.

[2]) Allen, H., Americ. Journ. of Pharmacy. Mai 1859. S. 206.

[3]) Tayler, S., Die Alkohollöslichkeit des Podophyllins. Pharm. Journ. and Trans. Bd. 27. 1907. S. 346.

[4]) Apothekerzeitung Nr. 24. 1912. S. 223.

soll. Im indischen Rhizom ist nach Dunstan und Henry (l. c.) 3—5 %, im amerikanischen 0,8—1 % Podophyllotoxin vorhanden. Podophyllin Emodi ergibt, wie folgende Tabelle zeigt, eine bedeutend grössere Menge an Podophyllotoxin.

Podophyllotoxingehalt des Harzes	Podophyllin Emodi	Podophyllin peltatum
Dunstan und Henry (l. c.)	38 %	20 %
Umney (l. c.)	50,3 %	22,9 %
Thompson (l. c.)	56,55 %	25 %
Scoville[1])	16 %	3 %
Schofield	63 %	25 %

Diese Substanz wurde zuerst im Jahre 1881 amorph, dann 1882 krystallinisch von Podwyssotzki (l. c.) dargestellt und diese Resultate zehn Jahre später von Kürsten (l. c.) berichtigt und ergänzt. Das Podophyllotoxin Podwyssotzkis war nicht konstant in der Zusammensetzung und sein Schmelzpunkt schwankte zwischen 100—125° C., Kürsten setzte den Schmelzpunkt bei 93—95° fest und die Substanz hat nach ihm die Formel:

$$C_{23}H_{24}O_9 + 2H_2O.$$

Dunstan und Henry (l. c.) stellten 1898 weitere eingehende Versuche über den chemischen Charakter des Podophyllotoxins an. Nach ihnen hat es die Formel:

$$C_{15}H_{14}O_6 + 2H_2O$$

und seinen Schmelzpunkt bei 117°, wird wasserfrei bei 157°. Podophyllotoxin ist eine neutrale, krystallinische Substanz, die Krystalle bestehen aus farblosen Nadeln. Der Geschmack ist wie der des Podophyllumharzes unangenehm bitter. In kaltem Wasser ist es sehr schwer löslich, 100 cm lösen bei 15° 0,014 g. In heissem Wasser löst es sich etwas mehr, das Gelöste scheidet sich aber beim Erkalten wieder amorph ab. Die Löslichkeit in Aether und kaltem Benzol ist sehr gering, siedendes Benzol löst mehr, beim Erkalten scheidet sich ein Körper krystallinisch wieder ab. Leicht löslich ist es in Azeton, Chloroform und 95 % Alkohol,

[1]) Scoville, W. L., Resin of Podophyllum. Pharm. Journ. and Pharmacist. Bd. 83. 1909. S. 479.

etwas schwieriger in Eisessig. Aus letzterem Mittel scheiden sich aber nur amorphe, lackähnliche Massen ab. Die besten Krystallisationsmittel sind 45 % Alkohol und Benzol. Die Lösungen sind sämtlich farblos und ohne Einwirkung auf Pflanzenfarbstoffe. Die alkoholische Lösung schmeckt ungemein bitter und reagiert schwach sauer. Die Lösung in Alkohol und Azeton ist stark linksdrehend, im Spektrum geben dieselben keine charakteristischen Absorptionserscheinungen. Bei der Einwirkung von Brom entsteht das Brompodophyllotoxin $C_{15}H_{14}O_6Br$, eine bei 250° schmelzende, farblose, krystallinische Verbindung. Isomer ist das aus Pikropodophyllin dargestellte Monobrompikropodophyllin, farblose Krystalle mit einem Schmelzpunkt bei 138°.

Mit konzentrierter Schwefelsäure gibt Podophyllotoxin sofort eine gelbgrüne Färbung, die beim Erwärmen ins Dunkelbraune übergeht. Ebenso geben alle Reagentien, die mit konzentrierter Schwefelsäure zusammengesetzt sind, im wesentlichen die Schwefelsäurereaktion. Konzentrierte Salpetersäure und konzentrierte, rauchende Salpetersäure erzeugen sofort Rotfärbung, die augenblicklich ins Rotbraune, Rotgelbe und schliesslich ins Hellgelbe übergeht. Besser gelingt die Reaktion, wenn man die Substanz zuerst in Eisessiglösung bringt und nun einen Tropfen konzentrierter Salpetersäure in die Lösung fallen lässt, man nimmt dabei sofort auftretende, aber auch gleich vorübergehende Rotfärbung des Tropfens wahr. Konzentrierte Salzsäure löst sofort gelb, eine Veränderung der Farbe findet weder beim Erwärmen, noch Stehen statt. Millons Reagenz ergibt in der Eisessiglösung eine deutliche Rotfärbung, Eisenchlorid färbt alkoholische Podophyllotoxinlösung gelbgrün. Zur Kontrolle der Reinheit des Präparats empfiehlt Podwyssotzki die Eisenchloridprobe: eine alkoholische Lösung von Podophyllotoxin wird mit Eisenchlorid versetzt, um so mehr dunkelgrün bis schwarz, je weniger rein ist es. Diese Färbung weist auf beigemengtes Podophylloquercetin hin. Fällungen werden in einer alkoholischen Podophyllotoxinlösung erzeugt durch Phosphormolybdänsäure, Kaliumquecksilberjodid, Kaliumkadmiumjodid und Gerbsäure.

Das zu meinen physiologischen Versuchen verwendete Podophyllotoxin stellte ich aus Podophyllinum purissimum Merck nach der ersten Podwyssotzkischen und auch nach der Kürstenschen Methode dar. Näheres über die Darstellungsmethoden findet sich am Schluss des ersten Teils meiner Arbeit im vorigen Bande dieser

Abhandlungen. Auch aus dem Rhizoma Podophylli Emodi gewann ich die reine Substanz nach der von Kürsten angegebenen Methode, nur mit dem Unterschiede, dass ich im Soxhletschen Apparat und nicht im Perkolator extrahierte. Die Ausbeute betrug 2 %, die Krystalle bestanden aus farblosen Nadeln.

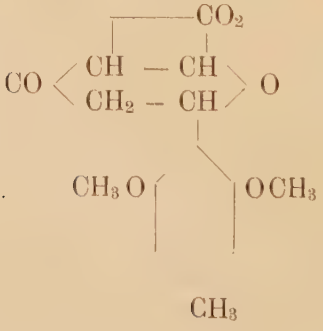
Podophyllsäure.

Kürsten sah durch Oxydation mit übermangansaurem Kali in alkoholischer Lösung aus dem Podophyllotoxin in der Hauptsache zwei Körper entstehen. Das in grösserer Menge erhaltene Produkt, das er Podophyllsäure $C_{20}H_{24}O_9$ nannte, ist in Alkohol leicht, schwerer in warmem Wasser und Aether, noch schwerer in kaltem Wasser löslich und krystallisiert aus Aether sowie aus einem Gemenge von Benzol und Alkohol in Form langer, gut ausgebildeter farbloser Nadeln. Der Schmelzpunkt liegt bei 158—160°. Die wässerige Lösung rötet blaues Lackmuspapier. Aus den mit Hilfe von Alkalien hergestellten Lösungen wird Podophyllsäure durch Säuren unverändert wieder abgeschieden. Sie ist ohne Wirkung auf den Tierkörper. Konzentrierte Schwefelsäure bewirkt eine dunkelrote, allmählich in grün übergehende Färbung.

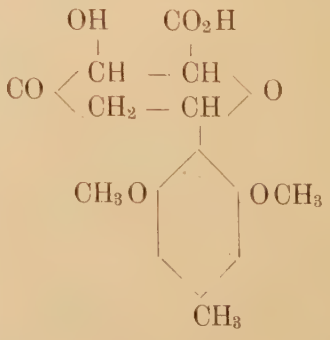
Pikropodophyllin.

Beim Erhitzen mit Alkalien geht Podophyllotoxin unter Wasseraufnahme in Podophyllinsäure über. Diese Säure, die eine gelatinöse Masse bildet, verliert rasch Wasser und liefert das dem Podophyllotoxin isomere Pikropodophyllin, $C_{15}H_{14}O_6$. Pikropodophyllin ist im Gegensatz zu Podophyllotoxin therapeutisch unwirksam und optisch inaktiv. Es hat seinen Schmelzpunkt nach Kürsten und Dunstan und Henry bei 227°. Wahrscheinlich ist Pikropodophyllin (Formel 1) das Lakton der Podophyllinsäure (Formel 2), welche die Oxycarbonsäure des Dimethoxymethylphenylhydro-γ-pyrons ist.

I.



II.



Kürsten erbrachte den sicheren Nachweis, dass Podophyllotoxin und Pikropodophyllin Körper von gleicher prozentischer Zusammensetzung sind, und dass sich ersteres leicht in letzteres verwandeln lässt. Durch die grosse Verschiedenheit der physikalischen Eigenschaften der beiden Körper war die Annahme ausgeschlossen, dass sie identisch sind. Nach Kürsten sind sonach Podophyllotoxin und Pikropodophyllin isomere Körper. Die farblosen, äusserst zarten Krystalle ballen sich beim Trocknen in filzige, glänzende, seidenartige Massen.

Pikropodophyllin ist in allen Lösungsmitteln wie Podophyllotoxin, nur schwieriger löslich. Sehr leicht löslich in Chloroform, leicht löslich in 90—96 % Alkohol, schwerer in 85 %. In 50 % und sogar in 75 oder 80 % Alkohol ist das Pikropodophyllin so schwer löslich, dass man ihn zum Auswaschen der Kristalle und zur Befreiung von beigemengten Extraktivstoffen benutzen kann. Ferner löst sich Pikropodophyllin in Schwefeläther und kristallisiert aus warmen gesättigten Lösungen beim Erkalten heraus. Völlig unlöslich ist es in Wasser, Terpentinöl und Petroläther, löslich aber in heissen Oelen, woraus es beim Erkalten allmählich wieder auskristallisiert. Auch in Eisessig löst es sich und kristallisiert aus demselben bei freiwilliger Verdunstung in Form von grossen, kreuzartig gruppierten, flachen Prismen. Beim Hinzufügen von Wasser zur alkoholischen Lösung fällt es augenblicklich in Form von kristallinischen feinen, langen, seidenartigen Nadeln nieder.

Mit konzentrierter Schwefelsäure gibt es nicht wie Podophyllotoxin eine rotbraune, sondern eine fast rote Färbung, die allmählich, namentlich an den Rändern, einen grünlichen Schimmer annimmt, erwärmt wird die Lösung rotviolett. Zusätze von Brom- oder Jodwasser zur schwefelsauren Lösung rufen schwach violetten Farbenton hervor, alkoholische Schwefelsäure löst das Pikropodophyllin mit nicht sehr ausgesprochener Violettfärbung. Fröhdes Reagenz löst es wie konzentrierte Schwefelsäure, Zusatz von etwas verdünnter Salzsäure bewirkt schöne Violettfärbung, wobei eine schwarze Substanz abgeschieden wird. Konzentrierte Salzsäure löst schwer und farblos. Konzentrierte Salpetersäure löst das Pikropodophyllin erst braun, die Lösung wird aber bald rötlich, um dann schliesslich in Gelb überzugehen.

So wenig sich Podophyllin und Podophyllotoxin unterscheiden lassen, gibt es doch zwischen beiden und dem Pikropodophyllin gute Unterscheidungszeichen. Vor allem unterscheiden sie sich

durch ihre Reaktion mit konzentrierter Schwefelsäure und dem Fröhdeschen Reagenz in Verbindung mit Salzsäure; Violettfärbung, wie sie das Pikropodophyllin liefert, sind beim Podophyllin und Podophyllotoxin nicht zu erreichen.

Zur Darstellung des Pikropodophyllins behandelt Podwyssotzki Podophyllotoxin entweder mit kaltem Ammoniak, wobei sich beigemengte Pikropodophyllinsäure und die sonstigen Verunreinigungen lösen und das Pikropodophyllin in fast reinem Zustande zurückbleibt. Zweckmässiger löst er den entfetteten Chloroformauszug in wenig 85 % Alkohol und dampft die sirupöse Lösung nach Zusatz einer grösseren Menge frisch gelöschten, pulverförmigen Kalkes auf dem Wasserbade zur Trockene ab. Die resultierende gelbe Masse wird fein gepulvert und mit Alkohol wiederholt ausgekocht. Aus dem heiss filtrierten Alkohol scheidet sich beim Erkalten das Pikropodophyllin in schönen Nadeln ab.

Pikropodophyllinsäure.

Die dritte von Podwyssotzki isolierte Substanz ist die von ihm Pikropodophyllinsäure, von früheren Autoren Podophyllinsäure benannte Säure, welche nach ihm die Eigenschaft hat das Pikropodophyllin in Lösung zu erhalten und gemengt oder chemisch gebunden mit diesem das Podophyllotoxin bilden soll. Er stellt die Säure nach dem Ausscheiden des Pikropodophyllins aus seinem entfetteten Chloroformextrakt dar. Sie tritt in feuchtem Zustande in Gestalt einer froschlaichähnlichen Gallerte auf, in welche bisweilen lange Nadeln, wahrscheinlich von Pikropodophyllin beobachtet wurden. Beim Trocknen verwandelt sich die Gallerte in ein graues, sandartig anzufühlendes Pulver, welches vollständig unwirksam ist.

Kürsten vermutet, dass die Pikropodophyllinsäure identisch mit der durch Oxydation aus Podophyllotoxin erhaltenen Podophyllsäure $C_{20}H_{24}O_9$ ist. Der Schmelzpunkt der Pikropodophyllinsäure liegt zwischen 156—158° und gibt mit konzentrierter Schwefelsäure dieselbe Rotfärbung wie Podophyllsäure und Kürsten konnte auch bei ihr bisweilen die Bildung von Gallerten beobachten. Beim Behandeln mit gewöhnlicher, warmer Kalilauge verwandelt sie sich in eine braune, amorphe Masse. Die erzielte Ausbeute war leider eine so geringe, dass die Ausführung von Elementaranalysen nicht möglich war.

Podophyllinsäure.

Ausser dieser amorphen Substanz erwähnt Podwyssotzki in seiner zweiten Arbeit einen weiteren Körper, die von ihm Podophyllinsäure benannte Substanz. Er gewinnt sie durch Ausfällen des Chloroformextraktes mit Aether als eine braune, amorphe harzartige Masse, die in Aether und Petroläther unlöslich ist.

Nach Dunstan und Henry ist die Podophyllinsäure als Hydrat des Pikropodophyllins aufzufassen. Beim Kochen desselben mit wässrigen Alkalien entsteht Podophyllinsäure, dieses verliert rasch Wasser und liefert Pikropodophyllin. Podophyllinsäure kommt als solche nicht in der Pflanze vor, sie kann nur aus dem Podophyllotoxin künstlich gewonnen werden.

Podophylloquercetin.

Ein weiterer von Podwyssotzki dargestellter Körper ist das Podophylloquercetin $C_{23}H_{16}O_{10}$. Er stellte es aus dem mit Chloroform ausgezogenen Podophyllin durch Extraktion mit Aether dar. Nach dem Abdestillieren des Aethers wird der Rückstand mit Bleiazetat behandelt, die entstandene Bleiverbindung mit Schwefelsäure oder Schwefelwasserstoff zersetzt und das freigewordene Podophylloquercetin mit Aether aufgenommen. Aus letzterem scheidet es sich in Form mikroskopischer Kristalle ab.

Der reine Körper stellt je nach der Konzentration der Lösung, aus der sich Kristalle ausscheiden, kleine, schöne hellgelbe Nadeln oder lange S-förmig gekrümmte in einander verschlungene Kristalle dar, die das Licht stark brechen. Der Schmelzpunkt liegt bei 275—277°.

Kommt das Podophylloquercetin in Substanz oder in Lösung mit Eisenchlorid in Berührung, so tritt Grünfärbung ein. Erhitzt man es über seinen Schmelzpunkt, so sublimiert es, in Alkalien löst es sich mit intensiv gelber Farbe. Mit konzentrierter Schwefelsäure befeuchtet, färbt sich das Podophylloquercetin orangerot, mit konzentrierter Salpetersäure dunkelrot bis braun, mit rauchender Salpetersäure ebenso. In Wasser ist der Körper fast unlöslich, sehr schwer in kaltem Eisessig, leichter in heissem Eisessig und Aether, am leichtesten in hochprozentigem Alkohol. Die Eisessiglösung zeigt mit Millons Reagenz die charakteristische Rotfärbung der hydroxylierten oder methoxylierten Benzole. Das Podophyllo-

quercetin entspricht der von Hlasiwetz[1]) für Quercetin angegebenen Formel: $C_{23}H_{16}O_{10}$. Nach Dunstan und Henry[2]) ist Podophyllquercetin identisch mit dem Quercetin der Quercitronrinde. Umney (l. c.) behauptet, dass Podophyllum peltatum fast die doppelte Menge von Podophylloquercetin enthalte wie Podophyllum Emodi, da aber seine Methode nicht genau genug ist, scheint es nicht erwiesen zu sein, dass er recht hat.

Podophylloquercetin liefert ein Acetylderivat $C_{23}H_{12}(C_2H_3O)O_{11}$ mit dem Schmelzpunkt bei 180—182° und ein Benzoylderivat $C_{23}H_{12}(C_7H_5O)_6O_{11}$. Schmelzpunkt bei 239°.

Das fette Oel des offizinellen Podophyllins ist stets von grünlicher Farbe; bräunlich ist es nur dann, wenn bei der Zubereitung des Podophyllins Alaunlösung angewandt wurde. Ein anderer fettiger Stoff, der in diesem Oel gelöst ist, kristallisiert daraus in Form farbloser, cholesterinartiger Blättchen. Das fette Oel besitzt einen besonderen Geruch, der an den der Podophyllumwurzel erinnert.

Ueber die im offizinellen Podophyllin nebenbei enthaltenen Extraktivstoffe wäre nichts besonderes zu sagen. Sie sind alle von schmutzig graubrauner Farbe und von der Konsistenz klebrig-weicher Harze. Auf den tierischen Organismus sind sie unwirksam.

Podophyllharz.
(Podophyllo-resin.)

Dunstan und Henry zeigten, dass das Harz nach vollständiger Podophyllotoxinextraktion mit Chloroform und Aether noch ein stark abführendes Residualharz enthielt. Dasselbe ist nur in Alkohol löslich und durch fraktionierte Präcipitation einer solchen Lösung in Wasser erhält man zwei Substanzen. Die eine stellt ein durchscheinendes, braunrotes Harz und die andere ein schwarzes Pulver, fast unlöslich in Alkohol dar. Das braunrote Harz wirkt abführend und wurde von Dunstan und Henry Podophyllharz (Podophyllo-resin) bezeichnet. Das schwarze Pulver ist vollständig unwirksam. Alle Versuche, eine kristallinische Substanz aus dem Podophyllharz zu isolieren, misslangen.

Obwohl dem Podophyllharz gerade eine hohe physiologische Wirkung zukommt, wie wir im Folgenden sehen werden, so findet es sich doch nirgends bei uns erwähnt.

[1]) Hlasiwitz, Annalen der Chemie und Pharmazie. Bd. 112. S. 96.
[2]) Dunstan und Henry (l. c.).

II. Wirkungen der Bestandteile des Rhizoms.

Das aus dem Rhizom von Podophyllum peltatum gewonnene offizinelle Podophyllumharz findet in kleinen Gaben von 0,05—0,1 g besonders bei habitueller Obstipation als Drasticum Verwendung. Ebenso wie Jalape, Elaterium, Koloquinthen und Gutti gehört Podophyllin zur Gruppe der Drastica, den Abführmitteln mit entzündlicher Nebenwirkung. Das deutsche Arzneibuch gibt seit 1882 für das Mittel 0,1 pro dosi und 0,3! pro die, die österreichische Pharmakopöe seit 1864 0,05 pro dosi und 0,2 pro die als Maximaldosis an.

Aus dem Rhizom von Podophyllum Emodi erhält man, wie ich oben an der Tabelle gezeigt habe, die doppelte Menge Harz, doch hat das Emodiharz bis jetzt nur in die Pharmakopöe von Indien und den ostindischen Kolonien Eingang gefunden und neuerdings plädiert man auch in England für die Aufnahme von Podophyllum Emodi in die nächste Britische Pharmakopöe.[1]) Die Frage, welches nun das wirksamere von beiden ist, kann sehr schwer entschieden werden, da der Harzgehalt ja auch von dem Standort der Pflanze und von der Jahreszeit, in der das Rhizom gesammelt wurde, abhängig ist. Mackenzie, Dixon[2]) und Umney[3]) verglichen die Wirkungsweise beider Harze, doch führten diese Versuche zu keinem einheitlichen Resultat. Die Art der physiologischen Wirkung der beiden Harze sind die gleichen, nur beeinflusst das indische mehr den Magen und ruft leichter Erbrechen hervor, während die Koliken, die so oft nach dem Gebrauch des amerikanischen Podophyllumharzes eintreten, hier nicht vorhanden zu sein pflegen.

Rutherford und Vignal[4]) gaben schon an, dass die Wirksamkeit von Podophyllin bei Gallenabwesenheit von Galle im Darme bedeutend geringer sei und langsamer eintrete. Müller[5])

[1]) Puran Singh. Chemist and Druggist, 18. Mai 1912. S. 120.

[2]) Mackenzie und Dixon, The physiological action and properties of podophyllin, with special referece to indian podophyllin. Edinb. med. Journ. Nov. 1898. S. 393.

[3]) Umney, J. C., Further Note of Podophyllum Emodi. Pharm. Journ. and Pharmacist. Bd. 87. 1911. S. 156.

[4]) Rutherford und Vignal, An abstract of an experimental research on the physiological actions on the secretion of bile. Brit. med. Journal. Januar 1875. S. 3.

[5]) Müller, O., Ueber den Einfluss einiger pharmakologischer Mittel auf die Sekretion und Zusammensetzung der Galle. Inaug.-Dissert. Dorpat 1890.

erzielte bei Gallenfistelhunden keine deutliche abführende Wirkung mit Podophyllin, doch rief es auch keine Nebenerscheinungen hervor. Nach den Versuchen Loewentons[1]) ist vielleicht bei Gallenabwesenheit im Darm nach innerlicher Verabreichung von Podophyllotoxin die Wirkung abgeschwächt, denn erst erheblich höhere Dosen erzeugen bei dem Gallenfistelhunde starke Wirkung. Hervorzuheben waren noch die starken gastrischen Symptome nach den grösseren Dosen. Es ist also die Wirkung des Podophyllins und Podophyllotoxins, ebenso wie die des Jalapenharzes[2]) an die Anwesenheit von Galle im Darme gebunden, oder wird wenigstens von ihr deutlich unterstützt. Nach Magnus[3]) soll die Galle als vorzügliches Lösungsmittel dieser Substanzen wirken. Wird dagegen Podophyllotoxin subkutan gegeben, so wirkt es auch bei Gallenabschluss, weil es bereits bei der Ausscheidung in wirksame Berührung mit der Darmwand tritt.[4])

Wie Spindler[5]) unter Kobert gezeigt hat, wird Podophyllotoxin auch bei subkutaner Anwendung durch den Darm ausgeschieden. Die Wirkung ist nicht, wie Podwyssotzki annahm, eine zentrale, sondern wie Neuberger (l. c.) und Dixon[6]) bewiesen haben, eine periphere, lokal bedingte, da sie auch nach Durchschneidung der beiden Vagi und Splanchnici deutlich blieb.

Für die Wirkung des Podophyllins auf die Gallensekretion ist nicht, wie vielfach noch heute angenommen wird, das Podophyllotoxin in Betracht zu ziehen, sondern das Podophyllharz (Podophyllo-resin). Bei Hunden mit Gallenfisteln konnten Mackenzie und Dixon[7]) nach subkutaner Injektion von Podophyllharz (Podophyllo-resin) eine Steigerung der Gallensekretion wahrnehmen, nach Injektion von Podophyllotoxin aber nicht, es trat hierbei sogar eine Verminderung derselben ein. Folgende

[1]) Loewenton, A., Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss einiger Abführmittel. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

[2]) Zwicke, G, Die wirksamen Bestandteile der Convolvulaceen. Inaug.-Diss. Halle 1869.

[3]) Magnus, R., Ergebnisse der Physiologie. Bd. 22. S. 661.

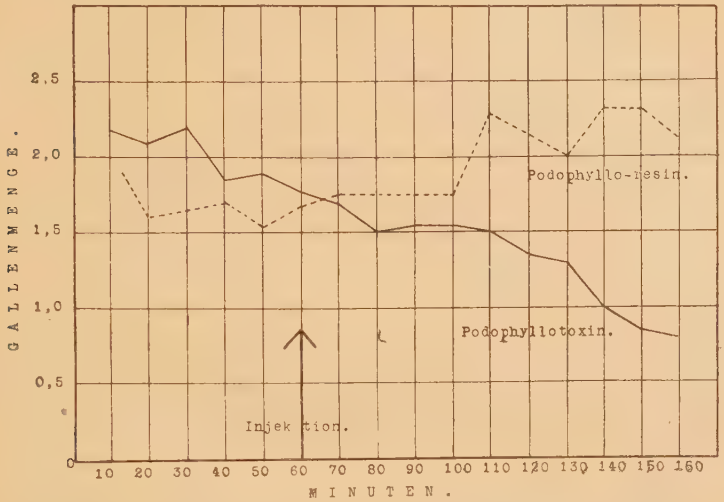
[4]) Neuberger, Arch. f. exp. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 28. 1891. S. 32.

[5]) Spindler, Ueber Podophyllotoxin, ein Beitrag zur Lehre von den Abführmitteln. Inaug.-Diss. Jurgew. 1893.

[6]) Dixon, Hypodermic purgatives. Bit. med. Journ. 1892 nach Magnus, Ergebnisse der Physiologie. Bd. 2. S. 661.

[7]) l. c.

zwei Kurven mögen die Wirkung beider Substanzen nach subkutaner Injektion von je 0,032 g auf die Gallensekretion zweier Gallenfistelhunde besser veranschaulichen.



Bei einem Manne mit Gallenblasenfistel konnte Brain[1]) bei gleicher Diät nach der Einnahme von 0,03 g Podophyllharz (Podophyllo-resin) eine Steigerung der Gallensekretion beobachten, nicht bei Podophyllotoxin, sondern sogar eine Verminderung derselben, sowohl an Menge als auch an festen Bestandteilen. Folgende Tabelle erläutert wohl am besten das Resultat der Brainschen Versuche.

Datum	Gallenmenge	Spez. Gew.	Trocken-rückstand	
20. Jan.	670	1012	15,109	Normal
21. Jan.	710	1013	18,857	0,026 g Pdr.
22. Jan.	779	1012	18,571	0,039 g Pdr.
23. Jan.	817	1010	—	Normal
24. Jan.	774	1008	15,348	Normal
25. Jan.	758	1008	14,311	0,039 g Pdt.
26. Jan.	700	1008,5	13,944	—

Pdr. = Podophyllo-resin.
Pdt. = Podophyllotoxin.

[1]) Brain, Brit. med. Journ. Bd. 1. 1898. S. 1647.

Für die therapeutische Anwendung des Podophyllins und Podophyllotoxins kommt lediglich nur diejenige per os in Betracht, da die subkutane Injektion nicht immer zu dem gewünschten Erfolge führt und ausserdem noch hochgradige Reizerscheinungen an der Applikationsstelle aufzutreten pflegen, wie sie Spindler (l. c.) in drei Fällen beobachtete. Ellenberger[1]) hatte bei Pflanzenfressern nach subkutaner Anwendung des Podophyllins und Podophyllotoxins bezüglich der Purgierwirkung nur negative Erfolge. Dagegen starben zwei Pferde nach der Injektion von 1—2 g Podophyllin am 5. Tage unter den Erscheinungen einer Lähmung der hinteren Extremitäten und der Vasomotoren des Hinterleibes, der Harnblase und des Darmkanals. Ein kleiner 2 kg schwerer Hund starb nach subkutaner Injektion von 0,001 g Podophyllotoxin unter bedeutendem Absinken der Innentemperatur und Lähmungserscheinungen. Bei Schafen traten nach einer Verabreichung von 0,008—0,02 per os keine Darmwirkungen hervor. Aus den von Baum[2]) angestellten Versuchen geht hervor, dass beide Mittel als rektal zu injizierende Abführmittel bei unseren Haustieren Pferd, Hund und Ziege keine Bedeutung besitzen. Die angewandten hohen Dosen von 4 g Podophyllin riefen, ohne eine deutliche und einwandsfreie Abführwirkung zu entfalten, in der Regel hämorrhagische Darmentzündung hervor. In einigen Fällen beobachtete Baum eine ausgesprochene Lähmung des Afters und der Harnblase, die sich dadurch äusserte, dass die Tiere mehrere Stunden hindurch Harn kontinuierlich in kleineren Mengen abfliessen liessen. Nach einer rektalen Injektion von 4 g Podophyllotoxin in 200 g 93 % Alkohol sah er eine so heftige hämorrhagische Darmentzündung auftreten, dass das Pferd am 5. Tage nach der Applikation starb. Bei dieser rektalen Anwendung ist aber nicht nur das Podophyllin oder Podophyllotoxin für die Wirkung allein in Betracht zu ziehen, sondern es spielt auch der von Baum in so grossen Mengen (200 g) verwendete Alkohol eine Rolle. Es kann ja schon eine rektale Injektion von 200—250 g 93 % Alkohols allein genügen den Tod eines Pferdes herbeizuführen unter den Erscheinungen

[1]) Ellenberger, Die subkutane Applikation von Abführmitteln bei Haussäugetieren. Arch. f. wissenschaftl. und prakt. Tierheilkunde. Bd. 13. 1887. S. 1.

[2]) Baum, Ueber die abführende Wirkung des Podophyllin, Podophyllotoxin und Barbaloin. Arch. f. wissenschaftl. und prakt. Tierheilkunde. Bd. 24. 1898. S. 267.

einer hämorrhagischen Dickdarmentzündung.[1]) Es kommt also für die Therapie lediglich nur die Anwendung per os in Frage.

Um die Wirkung mancher Abführmittel zu erhöhen, wurde versucht sie mit Sapo medicatus zu kombinieren. Es ist ja praktisch sichergestellt, dass z. B. Jalapenseife stärker abführend wirkt, als die reine Jalape selbst. Wie Dombrowski[2]) zeigte, wirkt aber die Kombination von Sapo medicatus und Podophyllotoxin weniger abführend, als letzteres allein. Obwohl Sapo medicatus ja eine neutrale Seife darstellt, so scheint doch dabei Podophyllotoxin mehr oder weniger zersetzt zu werden. Auch die Kombination mit gallensauren Salzen ist nicht imstande die Wirkung des Podophyllotoxins zu verstärken.

Beide Mittel gibt man am besten in Pillenform oder als Tinktur, auf Zucker zu nehmen. Beim Menschen wirken sie auffallend langsam, zum mindesten dauert es 12, häufig aber 24 bis 36 Stunden ehe die purgierende Wirkung eintritt, die dann allerdings eine sehr nachhaltige ist.

Bei Spindler[3]) wurde das Oxyhaemoglobin im Rinder-, Katzen- und Hundeblut durch die Einwirkung seines Podophyllotoxins in Methaemoglobin übergeführt. Im Menschen-, Katzen-, Kaninchen- und Taubenblut konnte ich eine solche Veränderung des Oxyhaemoglobins, sogar mit bedeutend grösseren Mengen meines Podophyllotoxins, nicht erzielen.

In noch sehr kleinen Dosen wirkt Podophyllotoxin auf Fische tödlich. Zu diesen Versuchen verwendete ich kleine Barsche (Perca fluviatilis). Diese wurden in 3 l frisches Leitungswasser gebracht und dem Wasser Podophyllotoxin in 1% alkoholischer Lösung verschiedener Menge hinzugefügt.

1. Fisch von 32 g kommt in 3 l Wasser + 0,01 g Podophyllotoxin.
   Nach 3 Stunden schwimmt der Fisch auf dem Rücken.
   Nach 8 Stunden ist der Fisch tot.
2. Fisch von 48 g kommt in 3 l Wasser + 0,02 g Podophyllotoxin.
   Nach 8 Stunden schwimmt der Fisch auf dem Rücken, die Kiemdeckel bewegen sich schwach.
   Nach 11 Stunden ist der Fisch tot.

---

[1]) Baum, Ueber die Giftigkeit des Alkohols bei rektaler Injektion. Arch. f. wissenschaftl. und prakt. Tierheilkunde. Bd. 23. 1897. S. 408.

[2]) Dombrowski, J., Experimentelle Untersuchung über den Einfluss einiger Abführmittel. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

[3]) Spindler (l. c.).

3. Kontrollversuch:
   Fisch kommt in 3 l Wasser + 1,5 ccm 96 % Alkohol.
   Nach 24 Stunden lebt der Fisch noch.
4. Fisch von 107 g kommt in 3 l Wasser + 0,15 g Podophyllotoxin.
   Nach 4 Stunden schwimmt der Fisch auf der Seite und ist nur sehr wenig berührungsempfindlich, er kommt in frisches Wasser.
   Nach 6 Stunden ist der Fisch tot.
5. 2 Fische von 80 und 60 g kommen in 3 l Wasser + 0,15 g Podophyllotoxin.
   Nach 4 Stunden sind beide Fische tot.
6. Kontrollversuch:
   Fisch von 85 g kommt in 3 l Wasser + 15 ccm 96 % Alkohol.
   Nach 24 Stunden ist keinerlei Veränderung zu erkennen.

Es wirkt also Podophyllotoxin noch in einer Verdünnung von 1 : 300000 (Versuch 1) auf kleine Fische tödlich.

Zu meinen folgenden Versuchen verwendete ich:

Podophyllinum purissimum Merck (Vers. 1—4).

Podophyllotoxin, nach der Methode von Podwyssotzki aus Podophyllinum purissimum Merck dargestellt (Vers. 5—7).

Podophyllotoxin, nach der Methode von Kürsten aus Podophyllinum purissimum Merck dargestellt (Vers. 8—13).

Podophyllotoxin, nach der Methode von Kürsten aus dem Rhizoma Podophylli Emodi dargestellt (Vers. 14—15).

Die Darstellungsweise der einzelnen Präparate habe ich im chemischen Teil dieser Arbeit ausführlicher besprochen. Das Mittel wurde ausschliesslich in einer 1 % Alkohollösung subkutan injiziert, nur in Versuch 11 und 12 wurde es ausserdem noch in Pillenform per os verabfolgt. Als Versuchstier benutzte ich die Katze, da sie, wie frühere Versuche ergaben, das geeignetste Tier hierzu darstellt. Bei Fröschen blieben Dosen von 0,01 g per os, als auch subkutan wirkungslos.

Versuch 1.

Einer 2,9 kg schweren Katze wird 0,005 g des amorphen Podophyllinum purissimum Merck, in einer 1 % Alkohollösung subkutan injiziert.

14. November.

11^{80} Injektion.

1^{00} Erbrechen von Speiseresten.

4^{00} Das Tier ist matt, Erbrochenes mit viel galligem Schleim im Käfig.

15. November.

9^{00} Die Katze säuft Milch.

3^{00} Das Tier ist munterer als am Vortage, der Urin ist frei.

16. November.

10^{00} Eine 2. Injektion von 0,005 g Podophyllinum purissimum.

5^{00} Katze ist sehr munter; weichgeformter Stuhl, Erbrechen von galligem Schleim.

17. November.

9^{00} Keine Veränderung zu bemerken, keine Darmentleerung, noch Erbrechen.

5^{00} Schleimiger Stuhl. 3. Injektion von 0,02 g Podophyllinum purissimum.

18. November.

10^{00} Katze liegt auf der Seite im Käfig, kann nur auf den vorderen Extremitäten stehen, schlaffe Parese der hinteren.

5^{00} Liegt vollständig apathisch auf der Seite, die Atmung ist beschleunigt, der Urin enthält Albumen.

19. November.

12^{30} Status idem, blutiger Urin.

20. November.

Morgens liegt die Katze tot im Käfig.

Sektion: An der Injektionsstelle keine Abscessbildung. Magen und Darm leer, im Ende des Dickdarms harte Kotmassen, darüber eine helle Flüssigkeit. An der Schleimhaut des Magens und des Darms nichts besonderes. Papilla duodeni angeschwollen. Dünndarm und oberer Teil des Dickdarms mit galligem Schleim belegt. Die Blase ist mit schwarzbraunem Urin gefüllt, der Methaemoglobinstreifen zeigt. An einer zirkumskripten Stelle zeigt sich ein Defekt von roter Farbe. Niere, Leber, Herz, Milz und Lunge zeigen unter dem Mikroskop dasselbe Bild wie Organe von Tieren derselben Spezies. Die Harnblase lässt an einer Stelle Epitheldefekt, epithelial-submuköse Haemorrhagie und ödematöse Schwellung des Submukosa erkennen. (Vergl. Figur Nr. 1 auf Tafel 3).

Versuch 2.

Eine 3 kg schwere Katze bekommt 0,03 g Podophyllinum purissimum Merck in 1 % Alkohollösung subkutan injiziert.

20. November.

4^{15} Injektion.

4^{45} Erbrechen von Mageninhalt.

21. November.

10^{00} Die Katze liegt matt im Käfig, nimmt keine Nahrung zu sich, keine Darmentleerung.

3^{15} Die Mattigkeit hat zugenommen, das Tier liegt auf der Seite und kann sich nicht aufrichten.

5^{00} Tod im Koma.

Sektion: An der Injektionsstelle zeigt sich keine Abscessbildung. Der Magen ist leer und die Schleimhaut desselben normal. Der Darm, besonders im

oberen Duodenum, ist fleckig gerötet und schleimig belegt. Die Blase ist mit wenig klarem Urin gefüllt. An dem mit Formol fixierten, in Alkohol gehärtetem und nach van Gieson gefärbten Darmpräparat zeigt sich, dass das Epithel, besonders an den Spitzen der Zotten, fehlt, und dass die Zottenspitzen eine leichte Nekrose aufweisen, starke Hyperämie der Venen und submuköse Hämorrhagie.

Versuch 3.

Eine 2,5 kg schwere Katze erhält 0,02 g Podophyllinum purissimum Merck in 1 % alkoholischer Lösung subkutan injiziert.

24. November.
4^{30} Injektion.
4^{45} Erbrechen, kein Stuhl.

25. November.
Katze ist munter, säuft Milch und frisst.

26. November.
Das Tier ist munter und zeigt keine Erscheinungen.

27. November.
4^{00} 2. Injektion von 0,02 g Podophyllin.

28. November.
10^{00} Parese der hinteren Extremitäten, das Tier ist sehr matt, liegt auf der Seite.
5^{00} Tod im Koma.

Sektion: Die Leber ist sehr blutreich, die Blase mit klarem Urin gefüllt. Der Magen an einer zirkumskripten Stelle des Fundus gerötet, der Darm, besonders das Duodenum zeigt weisse, schmierige Beläge.

Versuch 4.

Einem 9 kg schweren Hunde wird 0,02 g Podophyllinum purissimum Merck subkutan injiziert.

28. November.
5^{00} Injektion.

29. November.
9^{30} Breiige Darmausleerungen im Käfig, der Hund ist munter.

Ebenso an den folgenden Tagen breiige Entleerungen, der Hund ist munter und säuft und frisst. Nach 3 Tagen sind die Stühle geformt und normal, der Versuch wird abgebrochen, der Hund aus dem Käfig gelassen.

Versuch 5.

Einer 2,75 kg schweren Katze wird 0,01 g Podophyllotoxin Podwissotzki, aus Podophyllinum purissimum Merck dargestellt, in 1 % Alkohollösung subkutan injiziert.

8. Dezember.
7^{00} Injektion.

9. Dezember.
Keine Darmentleerung noch Erbrechen.

12. Dezember.

5^{00} Die Katze liegt apathisch im Käfig, leichte Koordinationsstörungen der hinteren Extremitäten.

2. Injektion von 0,01 g Podophyllotoxin.

13. Dezember.

6^{00} Die Koordinationsstörungen der hinteren Extremitäten haben zugenommen.

15. Dezember.

9^{00} Die Katze liegt tot im Käfig.

Sektion: Die Injektionsstellen zeigen keine Abscessbildung. Der Magen ist leer, der Darm schmierig belegt, im unteren Teil harter Stuhl, die Blase mit klarem Urin gefüllt. Die mikroskopische Untersuchung der mit Formol fixierten, in Alkohol gehärteten und mit Hämatoylin-Eosin gefärbten Dickdarmpräparate ergibt deutliche Nekrose und Geschwürsbildung an den Zotten. Es findet sich ein gegen die Schleimhaut stark abgesetztes Geschwür, das bis zur Submucosa reicht. Der Boden wird gebildet von nekrotischem Gewebe, das reichlich mit ein- und mehrkernigen Zellen durchsetzt ist. Die Gefässe der Umgebung sind stark gefüllt. Anzeichen ob das Geschwür aus einer Blutung in die Schleimhaut hervorgegangen ist, sind nicht mehr zu sehen.

Versuch 6.

Eine 2,3 kg schwere Katze erhält 0,005 g Podophyllotoxin Podwyssotzki, aus Podophyllinum purissimum Merck dargestellt, in 1 % Alkohollösung subkutan injiziert.

16. Januar.

5^{00} Injektion.

17. Januar.

8^{00} Erbrechen und dünnbreiiger Stuhl, keine Störungen der Extremitäten.

18. Januar—20. Januar.

Das Tier zeigt keine Erscheinungen.

21. Januar.

5^{00} Breiiger Stuhl.

23.—24. Januar.

Keine Veränderung.

25. Januar.

3^{35} Die Katze bekommt eine 2 Injektion von 0,01 g Podophyllotoxin.

26. Januar.

11^{00} Das Tier liegt auf der Seite im Käfig, beim Gehen werden die hinteren Extremitäten nachgeschleppt, Parese derselben, zeitweise Koma.

27. Januar.

Des Morgens liegt die Katze tot im Käfig.

Sektion: Im Magen-Darmtraktus wenig festbreiiger Inhalt; die Schleimhaut ist absolut glatt.

Versuch 7.

Einer jungen Katze wird 0,02 g des Aetherrückstandes nach der Darstellung Podwyssotzki in 1 % Alkohollösung subkutan injiziert.

29. Januar.
5⁰⁰ Injektion.

30. Januar.
Am Morgen liegt die Katze schon tot im Käfig.

Sektion: Die Schleimhaut des Magens, besonders an der grossen Kurvatur und der Dickdarm von der Klappe an abwärts, waren stark gerötet; wenig war die Rötung im Dünndarm ausgebildet. Mikroskopisch: Im Dickdarm stark gefüllte kleine Venen in der Submukosa, sehr reichliche Becherzellen. Die Gefässe der Niere, besonders die kleinen der Papille und die Grenzschicht von Rinde und Mark, sehr blutreich. Die Gefässe der Glomeruli auch blutreich, die Epithelien der Tubili gut erhalten. In der Umgebung einiger Arteriolae ascendentes finden sich Häufchen roter Blutkörperchen frei im Gewebe liegend, die teils das lockere Bindegewebe auseinandergedrängt haben, teils sich in die benachbarten Harnkanälchen vordrängen.

Versuch 8.

Einer 3,85 kg schweren Katze wird 0,01 g Podophyllotoxin Kürsten, aus Podophyllinum purissimum Merck dargestellt in 1 % Alkohollösung subkutan injiziert.

16. Februar.
4⁰⁰ Injektion.

17. Februar.
11⁰⁰ Schleimig Erbrochenes im Käfig, der Urin enthält Albumen.

18. Februar.
Keine Veränderung.

19. Februar.
11⁰⁰ Die Katze erhält eine 2. Injektion von 0,0075 g Podophyllotoxin subkutan.

20. Februar.
Morgens liegt das Tier tot im Käfig.

Sektion: Gewicht 3,2 kg. Der Magen ist fast leer, nur wenig blutiger Inhalt, gerötet. Der Dünndarm ist mit flüssigem, hellbraunen Inhalt angefüllt und stark gerötet, der Dickdarm zeigt zirkumskripte rote Stellen.

Mikroskopisch: Niere in einigen Glomeruli leichte Kapselexudate, an der Grenze zwischen Rinde und Mark Kapillaren stark gefüllt. Unterer Dünndarm: Viel Becherzellen, die Venen an umschriebenen Stellen der Submucosa und Mucosa strotzend gefüllt, keine Blutaustritte. Dickdarm: Blutung in Submucosa und Mucosa, in der Umgebung stark erweiterte Venen, Blutung ins Lumen des Darmes nicht zu sehen.

Versuch 9.

Einer 3,44 kg schweren Katze wird 0,01 g Podophyllotoxin Kürsten, aus Podophyllinum purissimum Merck dargestellt, in 1 % Alkohollösung subkutan injiziert.

5. Februar.

11^{00} Injektion.

6^{00} Die Katze liegt matt im Käfig.

6. Februar.

9^{00} Der Tod trat in der Nacht ein.

Sektion: Der Magen ist mit Blut gefüllt und stark gerötet, der Darm, besonders der Dickdarm, zeigt kleine, punkt- und strichförmige Blutungen. Mikroskopisch: Die Spitzen der Schleimhautzotten des Magens sind blutreich und im Bereich der Blutung zeigen die Epithelien keine Kerne. Die Gefässe der tieferen Schichten zeigen nur starke Füllung, aber keine Blutung. In einem anderen Schnitt nicht nur nach dem Lumen zu, sondern direkt über der Basalmembran Blutungen; die oberste und tiefste Schicht der Schleimhaut ist hier blutüberfüllt und dazwischen eine weniger blutreiche. (Vergl. Figur 3, Tafel 4.) Der Dünndarm lässt ödematöse Schwellung der Submucosa, eine fast bis zur Muskularis reichende Haemorrhagie und Degeneration des Epithels erkennen. (Vergl. Figur 2, Tafel 2.)

Versuch 10.

Eine 3,2 kg schwere Katze erhält 0,01 g Podophyllotoxin Kürsten, aus Podophyllinum Merck dargestellt, in 1 % Alkohollösung subkutan injiziert.

8. Februar.

4^{30} Injektion.

9. Februar.

11^{00} Die Katze liegt im Koma, in dem harten, schwarzen Stuhl lässt sich mikroskopisch wie chemisch Blut nachweisen.

10. Februar.

Tod in der Nacht

Sektion: Magen- und Dünndarm zeigen keine Besonderheiten. Im Coecum leichte diffuse Rötung; dieser Abschnitt mit dickem, schwarzem Stuhl gefüllt, der übrige Darm leer.

Versuch 11.

Ein kleiner 2,75 kg schwerer Hund bekommt 0,0025 g Podophyllotoxin Kürsten in 1 % Alkohollösung subkutan injiziert.

8. März.

9^{30} Injektion.

9. und 10. März.

Keine Erscheinungen.

11. März.

9^{00} Feste Stuhlentleerung im Käfig.

6^{00} Der Hund bekommt 0,01 g Podophyllotoxin in Fleisch eingewickelt zu fressen.

12. März.

In der Nacht hat der Hund das Fleisch erbrochen.

13. März.
5^{00} Erbrechen.

14. und 15. März.
Keine Erscheinungen.

16. März.
10^{15} Der Hund erhält 0,01 g Podophyllotoxin in Fleisch gewickelt zu fressen.
4^{15} Erst feste, dann geformtweiche Stuhlentleerung. Bei der Defäcation wimmert das Tier laut auf, scheint grosse Schmerzen dabei zu haben.

17. März.
11^{15} Mehrere breiige Stühle im Käfig.

18. März.
Keine Veränderung.
12^{15} Der Hund erhält 0,02 g Podophyllotoxin in stark verdünnter alkoholischer Lösung mit der Schlundsonde.

19. März.
Schleimige, dünnbreiige Stühle im Käfig.

20. März.
11^{00} Der Tod tritt im Koma ein. Im Stuhl liess sich mikroskopisch und chemisch Blut nachweisen. Der Urin enthält granulierte Zylinder.

Sektion: In der Blase klarer Urin, der granulierte Zylinder enthält. Magenschleimhaut ist ohne Besonderheiten, der Dünndarm gegen das Ende leicht gerötet; punkt- und strichförmige Blutungen zeigt der Dickdarm, besonders stark in der Ampulle und im Rektum.

Versuch 12.

Eine kleine 2,1 kg schwere Katze bekommt 0,005 g Podophyllotoxin Kürsten, aus Podophyllinum purissimum Merck dargestellt, in Pillenform per os.

8. März.
5^{00} Fütterung der Pille in Fleisch eingebettet.

9. März.
9^{00} Breiiger Stuhl im Käfig.

10. März.
Keine Erscheinungen.

11. März.
4^{00} Dünnbreiiger Stuhl.

12.—15. März.
Keine Erscheinungen.

16. März.
4^{00} Subkutane Injektion von 0,005 g Podophillotoxin.

17. März.
11^{30} Kein Stuhl, noch Erbrechen. Parese der linken, hinteren Extremität, beim Versuch zu Gehen wird diese nachgeschleppt und das Tier fällt immer auf die kranke Seite.

18. März.

12^{00} Die Lähmung der linken, hinteren Extremität ist nicht mehr so stark wie am Vortage, geringe Ataxie.

19. März.

5^{00} Ataxie beider Hinterextremitäten.

20. März.

11^{00} Die Katze ist sehr schwach, die beiden hinteren Extremitäten vollständig paretisch. Im Verlaufe des Tages nimmt die Schwäche des Tieres zu, es liegt apathisch auf der Seite.

21. März.

9^{00} In der Nacht verendete das Tier.

Sektion: Gewicht 1,50 kg. Die Blase ist leer, der Magen mit flüssigem Inhalt gefüllt, sonst keine Besonderheiten, Dünndarm leer, gegen Ende leicht diffus gerötet. Der Dickdarm ist mit harten Kotballen angefüllt, Ampulle und Rektum zeigen zahlreiche, kleine punktförmige Blutungen.

Versuch 13.

Einer 3,85 kg schweren Katze wird 0,01 g Benzolrückstand nach der Darstellung Kürsten subkutan injiziert.

13. Februar.

11^{45} Injektion.

5^{00} Dünnbreiiger Stuhl, Katze ist unruhig.

14. Februar.

5^{00} Kein Stuhl, noch Erbrochenes im Käfig.

15. Februar.

11^{00} Flüssiger Stuhl.

16. Februar.

10^{00} Keine Veränderungen an der Katze.
Der Versuch wird abgebrochen.

Versuch 14.

Eine 2,2 kg schwere Katze erhält 0,01 g Podophyllotoxin Kürsten, aus dem Rhizom von Podophyllum Emodi dargestellt, in 1 % Alkohollösung subkutan injiziert.

25. September.

11^{50} Injektion.

26. September.

9^{00} Mehrere geformtweiche Stühle im Käfig. Die Katze zeigt grosse Schwäche, liegt auf der Seite.

27. September.

10^{00} Stadus idem.

28. September.

5^{00} Die Katze nimmt keine Nahrung; keine Stuhlentleerung, noch Erbrechen.

29. September.
6^{00} Tod.

Sektion: Magen und Dünndarm leer, Dickdarm mit sehr hartem Stuhle angefüllt. Magen ohne Besonderheiten, Dünndarm, besonders im mittleren und unteren Drittel stark fleckig gerötet. Mikroskopisch: Die Gefässe der Submucosa sind stark erweitert und hyperämisch, die Submucosa zeigt eine ödematöse Schwellung, die Mucosa eine Haemorrhagie, bei stärkerer Vergrösserung kann man die grosse Zahl der Becherzellen erkennen, die bei der normalen Katze nicht so zahlreich aufzutreten pflegen. (Vergl. Figur 4 u. 5, Tafel 5.)

Versuch 15.

Einer 2,5 kg schweren Katze wird 0,01 g Podophyllotoxin Kürsten, aus dem Rhizom von Podophyllum Emodi dargestellt, in 1 % Alkohollösung subkutan injiziert.

25. September.
11^{50} Injektion.

26. September.
9^{00} Mehrere breiige Darmentleerungen im Käfig, die Katze liegt auf der Seite und ist sehr schwach.
8^{00} Tod.

Sektion: Der Magen zeigt keine Besonderheiten, der ganze Dünndarm dagegen eine starke, diffuse Rötung.

Ebenso wie Stadelmann[1]) konnte ich bei keinem der Versuche aseptische Abscessbildung, wie sie Neuberger fand, an der Injektionsstelle beobachten. Das nach der Methode von Kürsten dargestellte Podophyllotoxin wirkte doppelt so stark wie das nach Podwyssotzki. Bei subkutaner, wie auch bei der Anwendung per os beobachtet man einige Stunden nach der Applikation Erbrechen, bei subkutaner Injektion tritt in vielen Fällen überhaupt keine purgierende Wirkung ein, bei anderen erst nach Ausstossung solider Fäcalmassen. Bei Hunden war nach Darreichung von 0,1 g Podophyllinum purissimum Merck per os stets Purgierwirkung vorhanden. Ich verabfolgte Podophyllin in der angegebenen Dosis Fistelhunden, denen Dauerfisteln nach der Methode Pawlow-Dastre angelegt waren. Die Metallkanülen waren seitenständig im Duodenum, unterhalb der Einmündung des Pankreasganges, angebracht. Mit dem Podophyllin gleichzeitig gab ich den Hunden 200 g Fleisch und konnte dabei stets die Beobachtung machen, dass mit den letzten Fleisch-

[1]) Stadelmann E., Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Abführmitteln bei Gallenabwesenheit im Darm. Arch. f. exp. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 37. 1896, S. 355.

breischüssen, nach 2 Stunden, grosse Klumpen weissen Schleims aus der Kanüle lief.

Bei subkutaner Injektion toxischer Dosen stand bei Katzen (Versuch 1—15) stets eine haemorrhagische Enteritis in dem Vordergrund. Zumeist und am stärksten pflegten die Rötungen am Dünndarm aufzutreten, seltener war die Enteritis mit einer Gastritis verbunden. Mikroskopisch konnte man eine starke Erweiterung der submukösen Gefässe, eine submuköse Schwellung und submuköse und muköse Haemorrhagieen beobachten. Das Vorhandensein der grossen Anzahl von Becherzellen, die sich durch die degenerativen Veränderungen aus den Epithelzellen umgewandelt haben, lässt mit Sicherheit auf eine Hypersekretion der Darmschleimhaut schliessen. Die erhöhte Schleimsekretion und die Hyperämie könnten zu einer stärkeren Erregbarkeit der automatischen Bewegungszentren der Schleimhaut, des Auerbachschen Plexus, und dadurch zu einer gesteigerten Peristaltik führen. Ob nun für die purgierende Wirkung des Podophyllins eine Hypersekretion allein, oder eine solche und eine verstärkte Peristaltik in Betracht zu ziehen ist, das soll Aufgabe einer späteren Arbeit sein, denn diese Frage ist nur durch Versuche an Fistelhunden, wie ich sie vorhabe, einwandsfrei zu beantworten.

— — —

Zum Schlusse fühle ich mich gedrungen, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geh. Med.-Rat Professor Dr. Kobert meinen wärmsten Dank für die mir zuteil gewordene Anregung und Förderung meiner Arbeit auszusprechen.

Herrn Privatdozent Dr. Best, Leiter der experimentellen Abteilung des pathologischen Instituts, danke ich für die liebenswürdige Ueberlassung der Fistelhunde.

Literatur-Verzeichnis.

Abderhalden, E., Biochemisches Handlexikon. Bd. 7. I. Berlin 1911. S. 257.

Adolphus, J., Podophyllin. Med. u. Surg. Reporter, Philad. Bd. 16. 1867. S. 438—440.

Allen, H., Americ. Journ. of Pharmacy. Mai 1859. S. 206.

Anstie, F. E., Report of Physiolog. Action of Podophyllin. Medic. Tim. and Gaz. Lond. Jg. 1863. 1. S. 326, 487.

Apothekerzeitung. Nr. 24. 1912. S. 223.

Babington, Dublin Quart. Journ. Bd. 36. 1863. S. 248.

Baillon, H., Podophyllum botanique. Dict encycl. d. sc. méd. Paris. Bd. 26. 1888. S. 372—374.

Bantley. Pharmac. Journ. a. Transact. 1861—1862. S. 456.

Barkas, W. J., A case of accidental poisonning in an infant recovery. Australas. M. Gaz. Sydney. 1883. S. 236.

Barthlon, Materia medica. London 1878. S. 470.

Barton, Collections for an Ess. on Mat. Medic. of U. S. Philadelphia 1798. S. 31.

Baum, Ueber die abführende Wirkung des Podophyllin, Podophyllotoxin und Barbaloin. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilkunde. Bd. 24. 1898 S. 267.

Beilstein, Handbuch der organischen Chemie. III. Aufl. Bd. 3 1897.

Bennet, Dublin Quart. Journ Jg. 1869. British med. Journ. 1869.

Bennet, Reinheit einiger elektischer Mittel. Pharm. Journ. a. Trans Bd 18. Ser. III. 1887—1888. S. 895.

Berringer, Podophyllin Resin. The Pharm. Journ. a. Trans. Bd. 24. 1893—1894. S. 624.

Biddle, Americ. Journ. of Pharmacy. Bd. 51. 1879. S. 543—545.

Blondeau, Sur la podophylline et son mode d'administration. Bull. gén. de thérap. Paris. Bd. 67. S. 172—174.

Boas, J., Diagnostik u. Therapie der Magenkrankheiten. Leipzig 1911. S. 348.

Brain, Brit. med. Journ. Bd 1. 1898. S. 1647.

Brasche, Oscar, Inaug.-Diss. Dorpat 1891. Ueber die Verwendbarkeit der Spektroskopie zur Unterscheidung der Farbenreaktionen der Gifte im Interesse der forensischen Chemie.

Brown, Henry, The Pharm. Journ. and Trans. Bd. 9. III. Jg. 1878—1879. S. 166.

Brun, O., Arch. d. Kinderheilkunde. Bd. 2. 1881. Ueber die Verwendbarkeit des Podophyllins u. Podophyllotoxins in der Kinderheilkunde. S. 209—235.

Buchheim, R., Ueber die scharfen Stoffe. Arch. der Heilkunde. Bd. 13. 1872. S. 14. Wittsteins Vierteljahrsschrift. Bd. 22. S. 451.

Bufalini, G., Sull' uso terapeutico del Podofillino. Le Sperimentale. Bd. 49. 1877. S. 185.

Burnett, J. Fr., Ueber Resina Podophylli. Ztschr. d. allg österr. Apothekerver. 41. S. 426. Chem. Zent. 1887. S. 1234.

Busch, William Charles A., The Constituents of Podophyllum peltatum. Americ. Journ. of Pharm. Bd. 49. 1877. S. 548.

Cadbury, W., Americ. Journ. of Pharmacy. Juli 1858. S. 301.

Catesby, Natur. hist. of Carolina. I. 1731. S. 24.

Castle, Lewis, Pharmazeutische Zeitung. Jg. 32. 1887. Nr. 55. S. 391.

Charter, Benjamin F., Pharm. Journ. and Trans. Bd. 17. 1886. S. 105.

Chesnut, V. K., Preliminary Catalogue of Plants Poisonous to Stock. 1898. S. 402.

Clark, Med. Times and Gazette. Jg. 1863. S. 55.

Corput, van den, Le podophyllum et la podophylline, étude sur les propriétés et sur l'action thérapeutic de ces substances. Bull. gén. de thérap. Paris 1864. S. 501—510.

Cowie u. Dickson, Pharm. Journ. and Trans. Bd 22. 1905. S. 220—221. Ref. Chem. Zent 1906, 1, 1. S. 111, 1.

Crist, D. O., The therapeutic application of the resinoid „podophylli" or podophyllin. Ohio M. Recorder. Columbus. Bd. 4. 1879—1880. S. 191—195.

Credner, T., Ueber Podophyllin. Inaug.-Diss. Giessen 1869.

Cushney, Pharm. Journ. and Pharmacist. Bd. 89. 1912. S 579.

Da-Venezia, P., Della podofillina e désuoi effetti. Gior. Veneto di sc. med. Venedig. Bd. 2 1885. S. 116—122.

Death from podophyllin. Med. u. Surg. Reporter Phila. Bd. 19. 1868. S. 308.

Delannes, J., Étude botanique, chimique et pharmacologique des plantes du genre podophyllum. Montpellier. 1889.

Delpech, E., Du podophyllin. Gaz. méd. de Paris. 1873. S. 288. Bulletin général de Thérap med. 1874. S. 167.

Dey, Kanny Lall, The Indigenous Drugs of India. Calcutta 1896. S. 251.

Dobell, H., The Pharm. Journ. and Trans. Bd. 9. III. Ser. 1878—1879. S. 1056.

Dohme, A. B. u. Engelhardt, H., The fatty oil of mandrake (Podophyllum pelt.) Proc. Am. Pharm. Ass. Balt. Bd. 52. 1904. S. 340—345.

Dombrowski, J., Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss einiger Abführmittel. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

Dorwoult, L'officine de Pharmacie practique. Paris 1880. S. 1372.

Dott, B. B., The ammonia test for podophyllin. Merck's Rep. N. Y. Bd. 16. 1906. S. 10. The Pharm. Journ. and Trans. Bd. 23. 1906. S. 431. Pharm. Journ. and Trans. Bd. 72. 1904. S. 84. Podophyllum Emodi. Pharm. Journ. and. Trans. Bd. 23. 1892. S. 207 u 440.

Draggendorff, G., Die gerichtlich-chemische Ermittelung von Giften. IV. Aufl. Göttingen 1895. S. 345.

Dudley, Fatal podophyllin poisoning. Medic. Record. Jg. 1890. 12. April. S. 409.

Duffield, Proceed. of the Americ. pharm. Society. 1869.

Dulácska, G., A podophillin hatásáról. (Podophyllinwirkung) Gyógyászat, Budapest. Bd. 23. 1883. S. 161—164.

Dunstan, W. D., Pharm. Journ. and Trans. 1895. S. 505.

Dunstan, W. B. u. Henry, T. A., A chemical investigation of the constituents of Indian and American Podophyllum. Journal of the Chemical Society. (Transactions.) Bd. 73. 1898. S. 209—226.

Dyes, Practitioner 1874. S. 29.

Dymock, W. u. Hooper, D., Podophyllum Emodi. Pharm. Journ. and Trans. Bd. 20. 1889. S. 585.

Ellenberger, Die subkutane Applikation von Abführmitteln bei Haussäugetieren. Arch. f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilkunde. Bd. 13. 1887. S. 1.

Flückiger u. Hanbury, Pharmacographia, a History of Drugs. London 1874. S. 35—37.

Flückiger u. Hanbury, Histoire des drogues d'origine végétal. Paris 1878. Teil I. S. 90.

Ford, C., Gardeners Chronicle. 29. Juli. S. 77. Pharm. Journ. and Trans. Bd. 15. 1884—1885. S. 84.

Ford u. Crow, Notes of Chinese Materia Medica. Pharm. Journ. and Trans. Bd. 18. Ser. III. 1887—1888. S. 341.

Forster, E. W., The action of podophyllin. Pharm. Journ. and Trans. Bd. 9. 1878—1879. S. 976.

Fröhner, Eugen, Lehrbuch der Arzneimittellehre für Tierärzte. 6. Aufl. Stuttgart 1903. S. 470—471.

Fröhner, Eugen, Lehrbuch der Toxikologie für Tierärzte. 2. Aufl. 1901.

Gadamer, Lehrbuch der chemischen Toxikologie und Anleitung zur Ausmittelung der Gifte. Göttingen 1909. S. 425.

Gardener u. Ramskill, Lancet. Bd. 1. Jg. 1862. S. 209 u. S. 286.

Garrot, The Essentials of Mat. Med. and Therap S. 264.

Geissler u. Moeller, Real-Enzyklopädie der gesamten Pharmazie. Bd. 10. 1908. II. Aufl.

Gordin u. Merrel, Assay of Podophyllum Resin. Pharm. Journ. and Trans. 4. Okt. 1902. S. 335.

Gravillu. Sage, Podophyllum Resina. Pharm. Journ. and. Trans. 1893—1894. S. 421.

Guareschi, Acad. d. Lincei. 1879. Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft. 1879. S. 683. The British medical Journ. 1880. S. 579. Gazetta chim. ital. Bd. 10. S. 16—20.

Habershon, S. O., Notes of several cases in which podophyllin was used as a purgative. Guy's Hosp. Rep. London 1862. S. 120—126.

Hammen, Nachweis von Podophyllin. Journal de Pharmacie. Jg. 42. 1886. S. 442. Archiv d. Pharmazie. III. Reihe. Bd. 24. 1886. S. 223.

Hance, Pharm. Journ. and. Trans. Bd. 14. Ser. III. 1883—1884. S. 504.

Harrod, Med. Tim. a. Gaz. 1864.

Hodgson, Journ. of the Philadelphia College of Pharmacy. Bd. 8. 1832. S. 273.

Hooper, David, Podophyllum Emodi. Pharm. Journ. and. Trans. Bd. 23. Ser. III. 1892—1893. S. 400.

Hudson, R. T., On the action and use of podophyllin. Austral. M. J. Melbourne. Bd. 5. 1860. S. 270—273.

Husband, Thos. J., Americ. Journ. of Pharm. Mai 1869. S. 200.

Husemann, A. u. Th., Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmacognosie, Pharmazie und Toxikologie. Jahrg. 13. 1878. Pflanzenstoffe 1871. S. 1126.

Hutchinson, Severe ulceration of corneoe caused by the dust given of the Podophyllin-Root. Med. Times and. Gaz. Bd. 45. 1872. S. 516.

Ito, Pharm. Journ. and. Trans. Bd. 19. 1888. S. 346.

Kionka, Real-Enzyklopädie der gesamten Heilkunde. Bd XI. 1911. S. 918.

Kirtland, J. P., On the use of podophyllin and leptandrin as a substitute for mercurials in diseases of the digestine organs. Cleveland M. Gaz. Bd. 1. 1859—1860. S. 253—255.

Klerk, Med. Times a. Gaz. 1862. S. 10—13.

Klump, Pharm. Journ. and. Trans. Bd. 13. Ser. III. 1882—1883. S. 604.

Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. Bd. 2. 1906. S. 558.

Kobert, Lehrbuch der Pharmakotherapie. 1908. S. 569.

Kobert, Kompendium der praktischen Toxikologie. 1912. S. 5.

Köhler, Gazeta lekarska. 1879. Nr. 16.

Kremel, Pharm. Post. 17. Februar 1889. S. 105.

Kürsten, R., Arch. d. Pharmazie. Bd. 229. 1891. S. 220.

Labbeé, E., Podophyllum, applications thérapeutiques. Dict. encycl. de sc. méd. Paris. Bd. 26. 1888. S. 374—381.

Laycook, Med. Tim. a. Gaz. 1863. S. 53.

Lenier, A. u. Lowe, A. J. G., The colour of Podophyllum Resin. Pharm. Journ. and Trans. Ser. III. Bd. 8. 1877—1878. S. 443—444.

Lewin, Lehrbuch der Toxikologie. 2. Aufl. 1897. S. 249.

Lewis, J., Americ. Journ. of Pharm. Bd. 19. 1858. S. 165.

Lloyd, J. U., Resina of Podophyllum. Proceeding of the Am. Pharmaceutical Association. 1878.

Loewenton, A., Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss einiger Abführmittel. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

Lohmann, Pharmazeutische Zeitung. Jg. 1903. S. 842.

Mackenzie u. Dixon, The physiological action and therapeutic properties of podophyllin, with special reference to indian podophyllin. Edinb. med. Journ. N. S. IV. 5. Nov. 1898. S. 393.

Mader, Podophyllin. Wiener med. Blätter. 1879. II. S. 372.

Magnus, B., Ergebnisse der Physiologie. Bd. 2, II. S. 661.

Maisch, Americ. Journ. of Pharm. Bd. 51. Jg. 1879. S. 580—583. Pharm. Journ. and. Trans. Bd. 10. 1879—1880. S. 621.

Marchant, G., Nouvelles recherches sur le podophyllin. Bullet. gén. de thérap. Bd. 87. 1874. S. 164—173.

Marston u. Lisson, Lancet. Januar 1864.

Martin, S., Podophylline, principe actif du podophyllum pelt., ses propriétés. Bull. gén. de thérap. Bd. 75. 1868. S. 300.

Mayer, T., Americ. Journ. of Pharm. Bd. 35. 1863. S. 97—100.

Müller, O., Ueber den Einfluss einiger pharmakologischer Mittel auf die Sekretion der Galle. Inaug.-Dissert. Dorpat 1890.

Moran, J. T., A research on Podophyllum peltatum. Merck's Rep. N. Y. Bd. 12. 1903. S. 218.

Neuberger, Arch. d. exp. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 28. 1891. S. 32—40.

Neumann, Deutsche med. Wochenschrift. Jg. 1905. Nr. 5. S. 171.

Owen, D. C., Two cases of poisoning by the fruit of the Podophyllum pelt., or May-apple. Chicago M. Exam. Bd. 4. 1863. S. 389—391.

Parker, Notes on electic Remedies. Pharm. Journ. and. Trans. Bd. 12. Ser. III. 1881—1882. S. 64.

Paschkis, H., Ueber Cholagoga. Wien. med. Jahrb. Jg. 1889. Nr. 2 u. 3. S. 159.

Paul, C., Formules pour l'emploi du podophyllia dans le traitement de la constipation habituelle. Bull. gén. de thérap. Paris 1873. S. 83.

Percy, S. R., Resina podophylli. Americ. M. Times N. Y. Bd. 4. 1862. S. 229, 243, 257.

Phillips, C. D. F., Podophyllum. Practitioner. Lond. Bd. 1871. S. 275—278. Mater. medic. a therap. Vegetable Kingdom. Lond. 1874. S. 28.

Pocklington, Henry, The Microscope in Pharmacy. Pharm. Journ. and. Trans. 1872—1873. S. 161.

Podwyssotzki, Bullet. commerc. de l'Union pharmac. Jg. 12. 1883. Nr. 6. S. 299.

Podwyssotzki, Pharmakologische Studien über Podophyllum pelt. Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 13. 1881. S. 29.

Podwyssotzki, Ueber die wirksamen Bestandteile des Podophyllins. Pharmazeutische Zeitschrift für Russland. Jg. 20. 1881. S. 49.

Power, Fred., Resina Podophylli. Pharm. Journ. and. Trans. Bd. 5. Ser. III. 1874—1875. S. 244—245. Americ. Journ. of Pharm. 46. S. 227.

Power, Fred, Proceeding of the Americ. Pharm. 1877. S. 560. Americ. Journ of Pharm. Bd. 50. S. 369.

Prentiss, Philad. Medic. Times. Bd. 12. 1881—1882. S. 520.

Procters, Americ. Journ. of Pharm. Bd. 30. 1858. S. 508.

Ramskill, Med. Tim. a. Gaz. 1862. S. 10 u. 204.

Remington, Joseph P., The Practice of Pharmacy. III. Aufl. Philadelphia 1894. S. 955.

Ringer, Sydney, Handbook of Therapeutics. London 1869. S. 304.

Rivière, Gaz. de Hôp. 1876.

Rocca-Serra, De l'action malfaisante du podophyllin sur l'oeil par contact direct. Thèse de Paris. 1902. Rev. de thérap. méd. chir. Paris 1902. S. 541—550.

Rousselet, Pod. bei habit. Obstipation. Phil. Medical Times. Bd. 7. 1876—1877. S. 296.

Rutherford u. Vignal, An abstract of an experimental research on the physiological actions of drugs on the secretion of bile. Brit. med. Journal. 1875. 4. Jan. S. 3.

Saunders, The Dispensatory of U. S. A. 1894. S. 1068.

Schmidt, A., Klinik der Darmkrankheiten, 1. Teil. Wiesbaden. 1912. S. 160.

Schmidt, E., Aerztl. Intelligenzblatt. München. Nr. 13. 1866. S. 178.

Schneck, H., An experimental inquiry into the similarity in virtues between the Podophyllum pelt. and. Convolvulus jalapa. N. York M. u. Phys. Jour. Bd. 2. 1823. S. 30.

Schöpf, Mater. medic. Americ. 1787. S. 86.

Scoville, W. S., Pharm. Journ. and Pharmacist. Bd. 83. 1909. S. 479.

Singh, P., Chemist and Druggist. 18. Mai 1912. S. 120.

Smith, Pharm. Journ. and. Trans. Bd. 10. 1868—1869. S. 459—465.

Snow, Podophyllum p ltatum. New Idea. 1886. S. 486. Pharm. Zeitung. Jg. 31. 1886. Nr. 42. S. 321.

Southall u. Borclay, Pharm. Journ. and. Trans. Bd. 18. Ser. III. 1887—1888. S. 1045.

Spindler, Ueber Podophyllotoxin. Ein Beitrag zur Lehre von den Abführmitteln. Inaug.-Diss. 1893. Jurgew.

Squibb, Americ. Journ. of Pharm. Bd. 16. 1868. S. 1—10.

Stadelmann, E., Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Abführmitteln bei Gallenabwesenheit im Darm. Arch. f. exp. Path. und Pharmakologie. Bd. 37. 1896. S. 355.

Stewart, Pharm. Journ. and. Trans. Bd. 19. 1889. S. 585.

Surreau, Aerztl. Sachv.-Zeitg. 9. 103. 1903.

Taylor, S., An Examination of resin of Podophyllin. Pharm. Journ. and. Trans. 11. Oktober 1902. S. 368.

Taylor, S., Pharm. Journ. and. Trans. Bd. 27. 1907. S. 346—347.

Thompson, Americ. Journ. of Pharm. Mai 1890. S. 245.

Trousseau, Traité de Thérapeutique et de Matière Médical. 1875. Gaz. de Hôp. 1876.

Tuson, J. E., Remarks on the action of podophylline in hepatic degeneration. Indian Ann. M. Sc. Calcutta Bd. 10. 1865—1866. S. 74.

Umney, John C., Pharm. Journ. and. Trans. Bd. 23. 1892—1893. S. 207 u. S. 440.

Umney, John C., Pharm. Journ. and. Trans. Bd. 87. 1911. S. 156.

Unverhau, Wilh., Ein Beitrag zur forensischen Chemie einiger stickstofffreier Pflanzenstoffe. Inaug.-Diss. Jurgew 1894. S. 71.

Vos, W. F., Over Podophylline. Akad. Proef. Utrecht 1864.

Wagemann, Die Verletzungen des Auges. Graefe-Saemisch, Handbuch der gesamten Augenheilkunde. 219—220. Lieferung. 2. Aufl. 1912. S. 1597.

Watt, G., Presidential Address in the Section of Pharmacology. Indian Medical. Congress 1894. Dictionary of the Economic Products of India, 6. Teil, I.

Waring, John, Pharmacopoeia of India. London 1868. S. 11.

Webster, D., A case of poisoning by contact of the powder of resin of podophyllum. New York medic. Record. 1877.

Williams, Joseph H., Note of Pod. Resin. Pharm. Journ. and. Trans. 14. Mai 1910. S. 608.

Willkomm, Twieding of the Americ. Pharm. 1877. S. 560.

Wood, G. B., Therap. and Pharmakology. Philadelphia 1868. 3. Aufl. Bd II. S. 544.

Wood u. Bache, The Dispensatory of the U S. A. 13. Aufl. Philadelphia 1894. S. 1067—1070.

Wright, C. W., Peculiar effects of the root of the Podophyllum peltatum, or May apple and its alcoholic extract. West. Lancet Chincin, Bd. 13. 1852. S. 405.

Zebrowski, M., Przeglad lekarski. 1879. Nr. 12.

Zörnig, Arzneidrogen. I. Teil. 1909. S. 431.

Tafelerklärung.

Tafel III.

Fig. 1. Harnblase. Versuch 1.
E = Epithel. S = Submucosa. M = Muscularis.
H = Haemorrhagie.

Tafel IV.

Fig. 2. Dünndarm. Versuch 9.
Mc = Mucosa. M = Muscularis. S = Submocosa.

Fig. 3. Mucosa des Magens. Versuch 9.

Tafel V.

Fig. 4. Dünndarm. Versuch 14.
Mc = Mucosa. M = Muscularis. S = Submucosa.

Fig. 5. Dünndarm. Versuch 14.
Fig. 4 in stärkerer Vergrösserung.

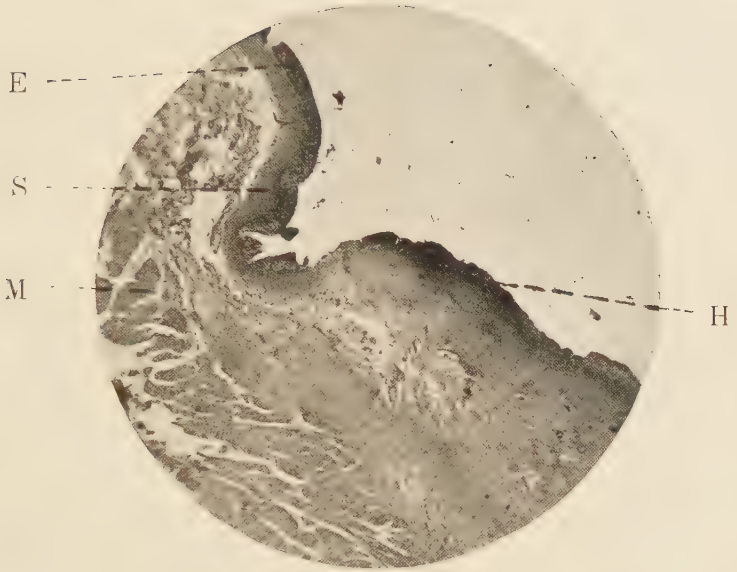


Fig. 1.

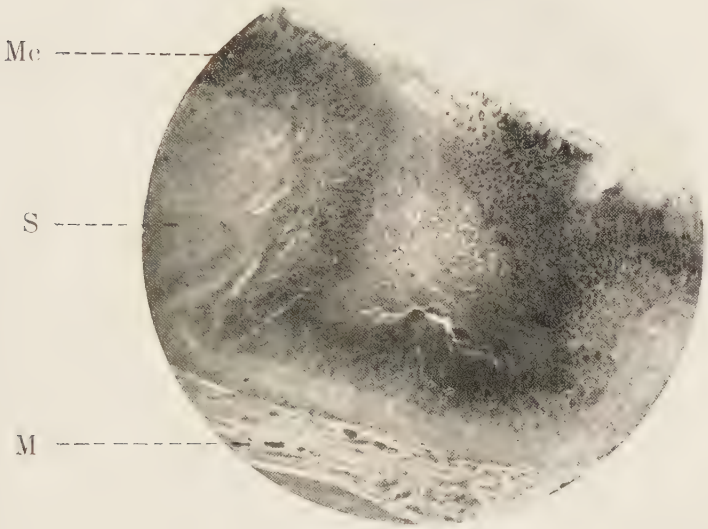


Fig. 2.

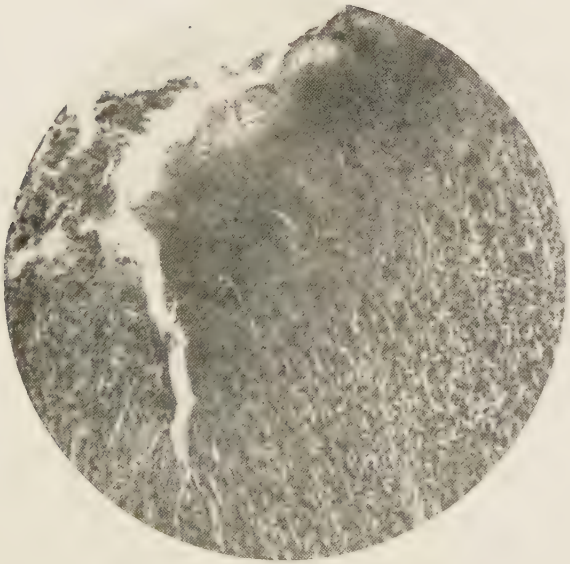


Fig. 3.

Fig. 4.

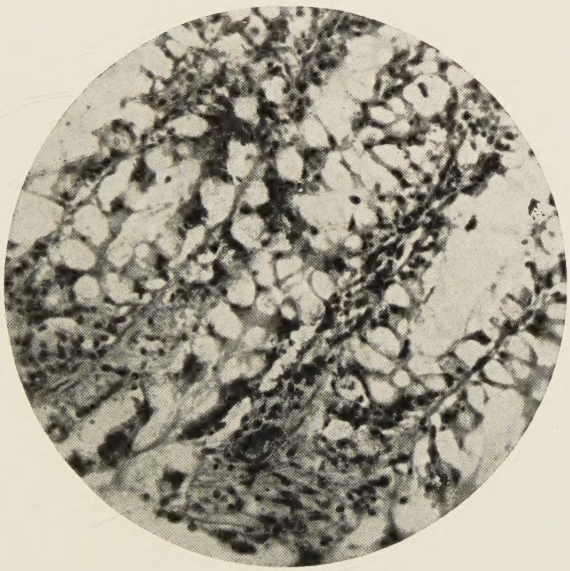


Fig. 5.

Lebenslauf.

Ich, Ludwig Eduard Konrad Disqué, wurde am 18. August 1886 als Sohn des Kreisarztes Dr. med. Ludwig Disqué zu Alt-Thann (Ober-Elsaß) geboren, erlangte auf der Realschule zu Frankenberg i. S. das Einjährigen-Zeugnis Ostern 1905, ging sodann auf das Realgymnasium zu Freiberg i. S. über, woselbst ich Ostern 1908 das Maturitätsexamen bestand. Ich bezog die Universität Berlin, widmete mich dem medizinischen Studium und genügte im ersten Semester meiner halbjährigen Dienstzeit mit der Waffe im 2. Garderegiment zu Fuß, setzte meine Studien in Rostock fort und bestand hier das ärztliche Vorexamen Michaelis 1910. Meine klinische Ausbildung erhielt ich in Leipzig, Heidelberg und Rostock. Hier beendigte ich im Juli 1913 mein Staatsexamen und bin seit dem 1. Juli am pathologischen Institute als Medizinalpraktikant tätig.